

表 題 自動縫合器のステイプル高と腸管壁厚が低位前方切除後の縫合不全発生に及ぼす影響

論文の区分 論文博士

著 者 名 直井 大志

所 属 自治医科大学医学部 外科学講座 消化器一般移植外科

2023 年 2 月 15 日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系専攻消化器外科学専攻科
佐田 尚宏 教授

目次

1. はじめに	3
2. 第1部：動物実験	6
2－1. 目的	
2－2. 実験材料と方法	
2－3. 結果	
2－4. 小括	
3. 第2部：臨床研究	16
3－1. 目的	
3－2. 方法	
3－3. 結果	
3－4. 小括	
4. 考察	25
5. おわりに	30
6. 謝辞	31
7. 参考文献	32

第1章 はじめに

腸管吻合は消化管手術において必須の手技である。従来は手縫い縫合で腸管吻合がなされていたが、近年では自動縫合器や自動吻合器を用いた腸管吻合が一般的に行われ、手術時間の短縮にも寄与している。また、腹腔鏡手術が大腸癌手術の主流となった現在において(1, 2)、自動縫合器や自動吻合器の役割はより高まり、特に手縫い吻合が技術的に困難な骨盤内、直腸手術においては必須の手法となっている。日本内視鏡外科学会の集計によると本邦の直腸手術に対する腹腔鏡手術は徐々に増加がみられ、2017 年では直腸手術の 76.3%が腹腔鏡で行われていると報告されている(3)。当科における直腸手術においても、周囲臓器浸潤をきたしているものや頻回の手術歴のある患者を除いた約 70%の症例に対して腹腔鏡手術が適応されている。このように腹腔鏡手術が普及してきている現在、自動縫合器や自動吻合器による体腔内での腸管縫合、吻合の必要性、重要性はより高まってきている。

消化管の切除吻合手術において、縫合不全は、術後死亡率、局所再発、術後直腸肛門機能へ影響するとされる重大な術後合併症の一つである(4-6)。縫合不全の発生を予防するため、縫合・吻合機器の改良、一時的人工肛門造設、経肛門ドレーンによる吻合部腸管内の減圧などの対策が行われ、その有効性が報告されている(7-11)。それでもなお一定の確率で縫合不全は発生している。とくに、腹膜翻転部より肛門側で直腸切離・吻合を行う低位前方切除術においては、日本の National Clinical Database を用いた研究で、10.2%といまだに非常に高い縫合不全の発生率が報告されている(12)。よって、今後さらに縫合不全率の低下を目指すためには新たなリスク因子の解析や、リスク因子に応じた新たな手術手技や縫合・吻合機器の改良・開発などが必要である。

低位前方切除後の縫合不全発生リスク因子としてこれまで、高齢、男性、糖

尿病、腫瘍のサイズ、放射線化学療法などの手術前治療、吻合部への血流不足や、過度な緊張、吻合後の腸管内圧の上昇など多くの因子が報告されてきた(13-21)。特に自動縫合器と自動吻合器を用いたダブルステイプリング法による直腸結腸吻合を行った低位前方切除後の縫合不全発生においては、直腸切離時の自動縫合器の使用回数や、自動吻合器のサイズがリスク因子として報告されている(22, 23)が、自動縫合器のステイプル高と腸管壁厚が低位前方切除後の縫合不全発生に及ぼす影響について検討された報告はない。

自動縫合器・吻合器を用いた腸管吻合部での縫合不全の発生を防ぐためには、手縫い吻合と同様に縫合ラインの完全性が保たれることが重要である。Chekanらは(24)、肥満手術、呼吸器外科手術、結腸直腸手術において、手術に使用される自動縫合器や自動吻合器と組織の関連について多くの文献をレビューし、外科医は縫合ラインの完全性を最大限とできるように、組織厚に対して適切なステイプル高の選択をすべきであると強調しているが、自動縫合器のステイプル高の選択と腸管壁厚がどの程度直腸手術の縫合不全発生に影響を及ぼしているかについては明らかにされていない。Thompsonらは、ブタから採取した回腸を用いて、自動縫合器を使用した腸管縫合実験を行い、腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択すると、粘膜縫合が不完全となりやすく、縫合部の耐圧力が低下すると報告している(25)。これは粘膜縫合が不完全であると縫合不全が増える可能性を示唆するものであるが、採取臓器を用いた実験であり、生きた腸管で同様の結果が再現できるのか、縫合後の治癒過程で縫合ラインがどのように変化するか、治癒過程で耐圧力に変化がみられるのかについては検討されていない。

そこで本研究では、「腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することは、粘膜縫合が不完全となり、縫合部の耐圧力低下を招くことにより、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子となる」と仮説をたて、動物実

験（生存実験）と臨床研究を行い、自動縫合器のステイプル高の選択と腸管壁厚が縫合不全発生に与える影響を解析した。

第2章 第1部：動物実験

2-1. 目的

自動縫合器を用い、粘膜縫合を含めた完全な全層縫合がなされた粘膜完全縫合モデルと粘膜不完全縫合モデルを作成し、腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択すると粘膜縫合が不完全となり縫合部の耐圧力が低下するという Thompson らの報告を検証する。さらに、その二つのモデルを用い、全層縫合完成度が治癒過程を経た縫合ラインの耐圧力に与える影響や、創傷治癒過程における縫合ラインの変化について生存実験で明らかにすることを目的とした。

2-2. 実験材料と方法

すべての動物実験は、自治医科大学動物実験委員会において承認されたもので（承認番号：18029-05）、ガイドラインに従って行った。

実験動物は、雌の家畜ブタで、30-40kg のものとした。実験前は通常の飼育環境で、実験 24 時間前を最終経口摂取とした。前投薬にメデトミジン(0.06mg/kg)、ミダゾラム (0.3mg/kg)、アトロピン (0.02mg/kg) を筋肉注射した。麻酔導入、維持にはセボフルレン (1-4%) を使用し、静脈ライン確保後、ベクロニウム (0.1mg/kg) を静脈注射し、気管内挿管、人工呼吸管理を行った。鎮痛にはブプレノルフィンを使用した。全身麻酔導入後に、カットダウン法で、右内頸静脈から中心静脈カテーテルを留置し、皮下を通して後頸部より皮膚外へ出した。これを術後の輸液管理のためのラインとした。手術中は心拍、血圧、酸素飽和度をモニターし、バイタルサインに応じて、乳酸リンゲル液 (2-10mL/kg/h) を投与した。

実験後、深麻酔下に犠牲死させた。

粘膜縫合モデル作成

全身麻酔下の家畜ブタに対し、腹部正中切開で開腹した。回腸をモデル作成に使用した。自動縫合器は Powered Echelon Flex GST System (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH) を使用した。Thompson らの報告から、ブタ回腸の腸管壁厚が 1-2 mm と推定されるため、それよりも縫合時のステイプル高が低い 0.75 mm カートリッジ (Group A、粘膜不完全縫合モデル) と、腸管壁厚と同程度の高さの 1.5 mm カートリッジ (Group B、粘膜完全縫合モデル) を使用し腸管縫合モデルを作成した。縫合ライン作成は、回腸長軸に対して垂直に、腸間膜対側に、後の生存実験を見越して腸管内腔が狭窄しないように行った (図 1)。また縫合前に 15 秒間の先行圧縮の後に縫合した。終末回腸から 30 cm の部位より、交互にそれぞれ 10 か所の縫合ラインを作成した。縫合モデル作成後、回腸を摘出して縫合ライン近傍の腸管壁厚を測定し、また、腸管を切開してそれぞれの縫合ラインを腸管内腔より観察し粘膜縫合の完全性を確認した。腸管壁厚の測定は、Thompson らの報告と同様に、シックネスゲージを用い、組織に対して直径 9.5 mm のプローベを 8g/mm² の圧で 15 秒間圧迫した値を測定した (25)。

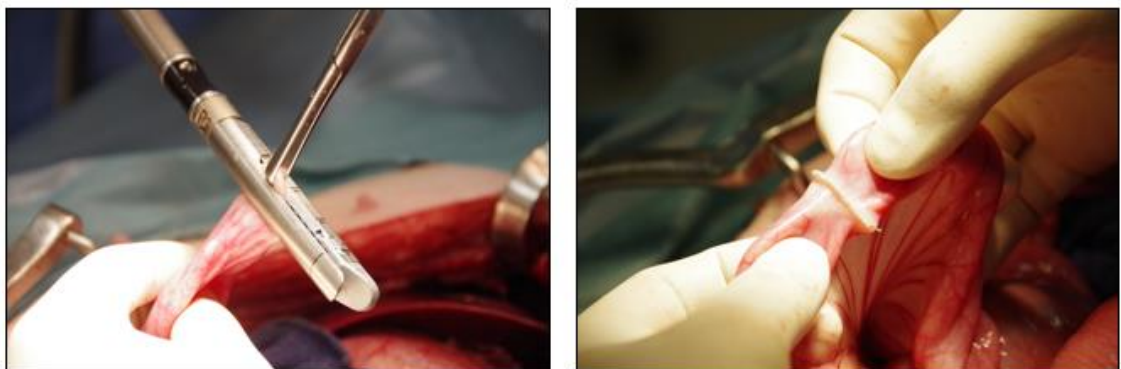


図 1 縫合ライン作成

縫合ライン作成は、回腸長軸に対して垂直に、腸間膜対側に、腸管内腔が狭窄しないように行った。

縫合ラインの耐圧力測定実験

2 種類のステイプル高で作成された縫合ラインの耐圧力を比較した。3 頭の家畜ブタを使用して、縫合直後 (Day0) と術後 2 日間経過後 (Day2) と術後 7 日間経過後 (Day7) の耐圧力を測定した (図 2)。全身麻酔下に下腹部に 5 cm の小切開をおいて開腹し、回腸に縫合ラインを作成した。終末回腸から 30 cm の部位より、約 15 cm 間隔で、0.75mm と 1.5mm のステイプル高のカートリッジを使用して、それぞれ 5 か所ずつ、縫合モデル作成時と同様にして縫合ラインを作成した。耐圧力測定は、縫合ラインを中心に回腸を 15 cm ずつ切除し、腸管内に空気を注入して水中にて leak が確認された圧を測定した (図 3)。Day0 実験では、縫合ライン作成後すぐに回腸を摘出し耐圧力測定を行った。Day2、Day7 実験では、創部直下に癒着防止剤をおいて閉腹し麻酔離脱させた。フェンタニルパッチを術後 2 日目まで疼痛コントロールに使用した。Day2 実験の術後は、手術中に挿入した中心静脈カテーテルから維持輸液を投与し経口摂取は行わなかった。術後 2 日目に、再度麻酔導入し再開腹し縫合ラインの耐圧測定を行った。Day7 実験の術後は、術後 2 日目までは維持輸液にて管理を行い、術後 3 日目からは経腸栄養剤と飲水で管理した (術後 3, 4 日 ラコール NF : 400ml/日、術後 5, 6 日 ラコール NF : 800ml/日)。術後 7 日目に、再度麻酔導入し再開腹し縫合ラインの耐圧測定を行った。コントロールとして、縫合ラインを作成していない回腸を 15 cm ずつ 5 か所切除し、回腸内に空気を注入して腸管の漿膜が裂ける際の圧を測定した (Group C)。

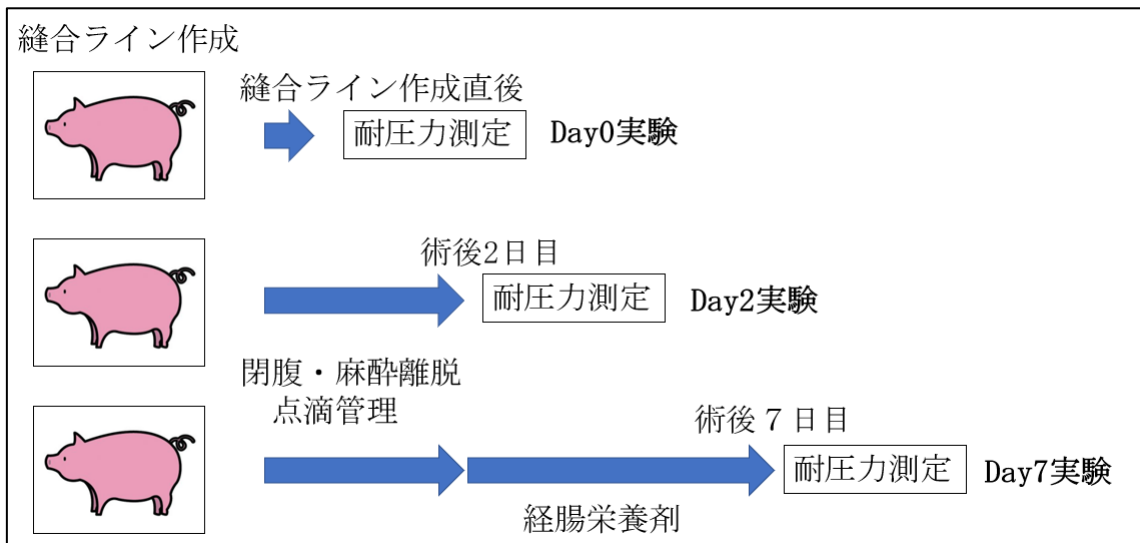


図2 縫合ラインの耐圧力実験プロトコール

3頭の家畜ブタを使用し、縫合直後（Day0 実験）と術後2日経過後（Day2 実験）と術後7日経過後（Day7 実験）の縫合ラインの耐圧力を測定した。Day2、Day7 実験では、閉腹・麻酔離脱後に術後管理を行い、術後2日目と7日目にそれぞれ全身麻酔下に縫合ラインを含めた回腸を摘出し耐圧力測定を行った。

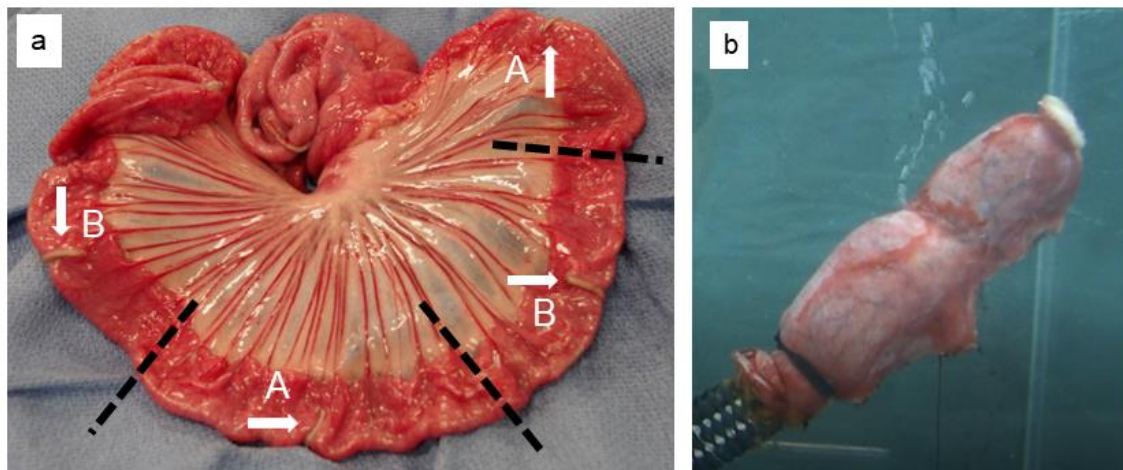


図3 縫合ラインの耐圧力測定

耐圧力測定は、縫合ラインを中心に回腸を15 cmずつ（点線）切除し（a）、腸管内に空気を注入して水中にて leak が確認された圧を測定した（b）。A : Group A 縫合ライン、B : Group B 縫合ライン。

縫合ライン組織評価

耐圧力測定後、縫合ラインをホルマリン固定し、その後樹脂埋没の上、組織切片を作成、HE 染色を行い縫合ラインの観察を行った。

統計解析

連続変数は中央値で示した。2 群間の比較は、Fisher の正確検定と Mann-Whitney U 検定にて行い、P 値は 0.05 未満を有意とした。すべての統計解析は EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan; <https://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/SaitamaHP.files/manual.html>) を使用して行った(26)。

2－3．結果

すべての動物実験において術中、術後合併症の発生はみられず、すべての実験プロトコールは施行された。

粘膜縫合モデル作成

縫合モデル作成において、縫合ライン近傍回腸の腸管壁厚の平均は、いずれの実験においても 1.1mm であった。

腸管壁厚に対して低いステイプル高で縫合した Group A ではすべての縫合ラインで粘膜縫合の一部に離開が観察され、粘膜不完全縫合モデルとした (図 4 a)。一方、Group B ではすべての縫合ラインで粘膜縫合に離解は認められず、粘膜完全縫合モデルとした (図 4 b)。

いずれの Group の縫合ラインでも漿膜縫合は完全になされていた。

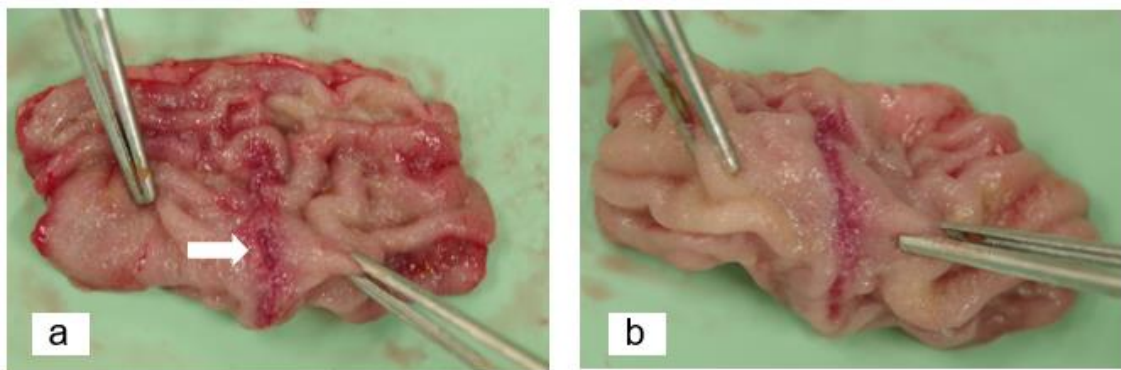


図 4 粘膜縫合モデル作成

Group A ではすべての縫合ラインで粘膜縫合の一部が離開しているのが観察された (a)。

Group B ではすべての縫合ラインで粘膜縫合に離解は認められなかった (b)。

縫合ラインの耐圧力測定実験

Day2、Day7 実験において、再開腹時、腹腔内や縫合ライン周囲の癒着は軽度で、耐圧力測定に影響するような異常はみられなかった。

Day0 実験では、Group A の耐圧力 (79.5mmHg) は Group B (182.3mmHg) にくらべて有意に低かった (図 5 a)。Group B と Group C (210mmHg) の耐圧力に差は認めなかった。一方、Day2、Day7 実験においては、Group A、Group B、Group C の耐圧力に差は認めなかった (図 5 b、c)。

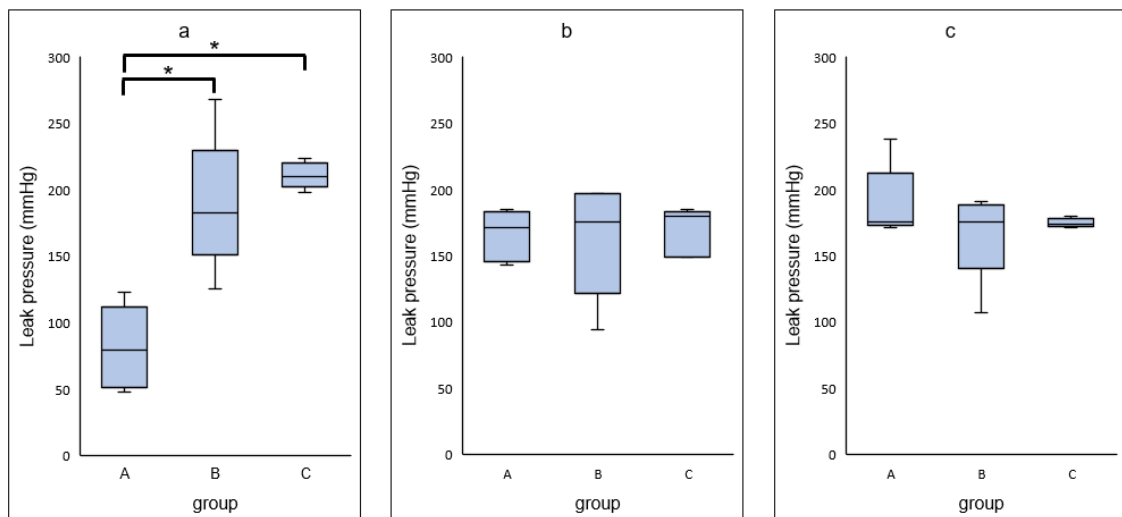


図5 術後縫合ライン耐圧力測定

a : Day0 実験、b : Day2 実験、c : Day7 実験

縫合ライン組織評価

Day0 実験の縫合ラインの組織切片において、Group A では粘膜層は縫合ラインにキャッチされず離開しているが、Group B では粘膜層を含めた全層縫合が完成しているのが観察された。Group A では筋層、漿膜下層は Group B と比べて圧排されているように見えるが、層の連続性は保たれ、組織の挫滅変性はみられなかった（図 6 a、b、c、d）。

Day2 実験の組織切片では、それぞれの Group の縫合ラインで、ステイプル周囲の炎症細胞浸潤がみられ、漿膜はフィブリン膜に覆われ、同様の組織治癒過程が観察された（図 6 e、f、g、h）。Day7 実験の組織切片でも、ステイプル周囲の線維芽細胞や新生血管、漿膜化組織の肥厚といった同様の治癒過程が観察された（図 6 i、j、k、l）。

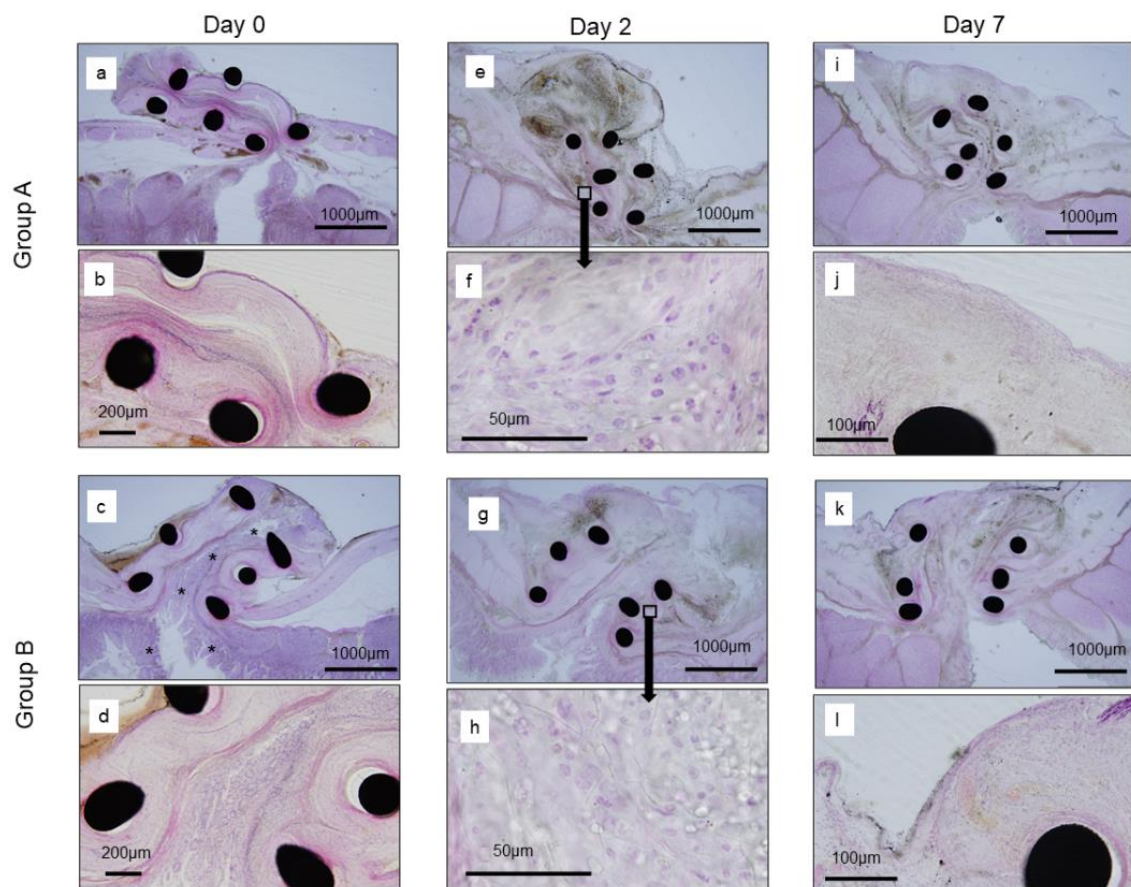


図6 縫合ライン組織評価

Day0 実験：Group A では、粘膜層は縫合ラインにキャッチされず離開している（a）。

Group B では粘膜層（*）を含めた全層縫合が完成しているのが観察される（c）。

Day2 実験：それぞれの縫合ラインで、ステイプル周囲の炎症細胞浸潤が認められる（f、h）。

Day7 実験：それぞれの縫合ラインで漿膜化組織の肥厚が認められた（j、l）。

2-4. 小括

1.1 mmのブタ回腸の壁厚に対し、0.75mm と低いステイプル高の自動縫合器で縫合した場合、粘膜は押し切られ全層縫合とならず、1.5 mmのステイプル高の自動縫合器では粘膜を含めた完全な全層縫合が完成することが確認された。よって生存腸管を用いても Thompson らの報告と同様、腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択すると粘膜縫合が不完全となることが検証された。また粘膜不完全縫合モデルと粘膜完全縫合モデルを適切に作成することができた。

縫合部の耐圧力測定実験において、縫合直後（Day0）では、粘膜不完全縫合モデルでは有意に耐圧力低下が認められ、生存腸管を用いても Thompson らの報告と同様、粘膜を含めた完全な全層縫合完成度が縫合ラインの耐圧力に影響していることが検証された。一方、Day2、Day7 実験からは、漿膜面の組織治癒過程により、粘膜縫合完成度に関わらず縫合ラインの耐圧力が同程度になることが認められた。

以上から、動物実験において、腸管壁厚に対し低いステイプル高の自動縫合器を使用すると粘膜を含めた全層縫合の完成度が損なわれ、縫合直後の縫合ラインの耐圧力が低下すること、治癒過程を経ると粘膜縫合完成度に関わらず縫合ラインの耐圧力が同程度になることが示された。

本動物実験の内容は Surgery Today 誌に掲載された（Naoi D, Horie H, Koinuma K, Kumagai Y, Ota G, Tojo M, Kaneda Y, Hishikawa S, Sadatomo A, Inoue Y, Fukushima N, Lefor AK, Sata N. Intestinal mucosa staple line integrity and anastomotic leak pressure after healing in a porcine model. Surg Today. 2021 Oct;51(10):1713-1719.）。

第3章 第2部：臨床研究

3-1. 目的

「腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することは、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子となる」という仮説を検証するため、当科における腹腔鏡下低位前方切除術症例について、臨床病理学的事項について後方視的に調査、検討することを目的として行った。

3-2. 方法

この臨床研究は自治医科大学の研究倫理審査委員会（臨 21-043）によって承認され、ヘルシンキ宣言の指針に基づいて実施した。

2013 年 1 月から 2021 年 6 月の間に、自治医科大学附属病院で腹腔鏡下低位前方切除術とロボット支援下低位前方切除術を施行された 199 症例を対象とした。現在当科においては、他臓器浸潤例や頻回の腹部手術既往がなければ腹腔鏡下もしくはロボット支援下に低位前方切除手術を行っており、開腹手術例は手術内容や患者背景が大きく異なるため対象から除外して検討した。

術前検査は、下部消化管内視鏡検査、胸腹部 CT 検査、骨盤 MRI 検査を行い、ステージング表記は TNM 分類に従った(27)。腹膜翻転部より肛門側に腫瘍が存在する直腸癌で、臨床的に深達度 T3 以上もしくは N1 以上の症例に対しては、術前放射線化学療法（50.4Gy/28 回、Tegafur/uracil+leucovolin、S-1、capecitabineいずれかの内服併用）を行い、施行後6-12週後に手術を施行した。同時性肝転移を持った 3 症例は、6-8 コースの術前化学療法（FOLFOX もしくは XELOX+bevacizumab）を施行後に手術を行った。

手術執刀は、日本内視鏡外科学会技術認定医（大腸）を取得している医師もしくは技術認定医申請要件を満たす十分な腹腔鏡下結直腸手術の経験をもった医

師が行い、第1助手は日本内視鏡外科学会技術認定医（大腸）を取得している医師が行った(28)。消化管吻合後に、全例において消化管内視鏡もしくはカテーテルを使用して直腸内腔に空気を注入しリークテストを行った。人工肛門造設基準は、術前放射線化学療法・化学療法施行症例、肛門管内もしくは近傍での吻合症例、リークテスト陽性、男性で臨床的深達度 T4 症例とした。術前に腫瘍による腸管狭窄を呈している症例に対しては、事前に横行結腸人工肛門を造設し、実際の低位前方切除手術時の人工肛門として利用した。側方リンパ節郭清は、放射線化学療法前の骨盤 MRI 検査で 5 mm以上のものを対象として行った(29)。2019 年から当科において一部の症例にロボット支援下低位前方切除術を導入した。栄養血管切離・リンパ節郭清、腸管授動、直腸周囲剥離まではロボット支援下に行っているが、直腸間膜切離から直腸切離・吻合は腹腔鏡下手術に切り替えて行っており、直腸切離吻合においては他の腹腔鏡下低位前方切除手術と同じ手技となっているため本研究の症例に含めた。

直腸切離は、ECHELON FLEX[®]もしくはPowered ECHELON FLEX GST System[®]を通常使用している。カートリッジは、ステイプル高が 1.5mm、1.8mm もしくは 2mm（推奨される組織厚は、それぞれ 1.5-2.4mm、1.8-3mm、2-3.3mm）のものから腸管壁厚を考慮し使用した。

臨床病理学的事項、術後縫合不全の発生について後方視的に調査した。直腸壁厚は、ホルマリン固定後の標本において、切離断端近傍の粘膜から筋層までを測定し記録した（図 7）。術後縫合不全の定義は、術後 30 日以内に発生したものとし、発熱、腹痛などの臨床症状、ドレーン排液の所見から判断し、腹部 CT 検査で確認された Clavien-Dindo 分類Ⅱ以上のものとした(30)。術後にルーチンでの注腸検査は行われなため不顕性の縫合不全はふくまれていない。

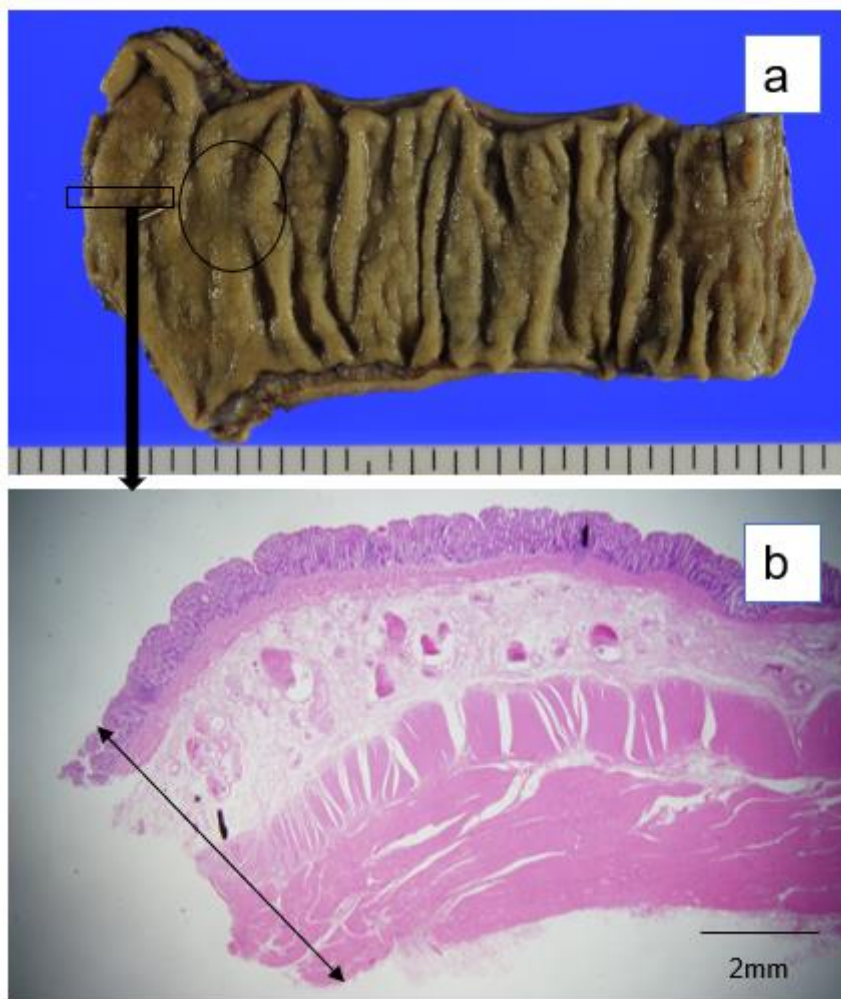


図7 直腸壁厚測定

直腸壁厚は、ホルマリン固定後の標本において、切離断端近傍の粘膜から筋層までを測定した (a、b)。

統計解析

連続変数は中央値（範囲）で示した。2 群間の比較は、Fisher の正確検定と Mann-Whitney U 検定にて行い、P 値は 0.05 未満を有意とした。すべての統計解析は EZR を使用して行った (26)。

3-3. 結果

腹腔鏡下低位前方切除術は 180 症例、ロボット支援下低位前方切除術は 19 例に施行された。開腹移行例、術後死亡例は認めなかった。全体の縫合不全は 8 例 (4%) に認められた。縫合不全を発生した群 (AL (+)、8 例) と縫合不全を発生しなかった群 (AL (-) 191 例) において縫合不全発生リスクファクターについて調査した (表 1)。縫合不全を発生した群では、直腸切離時の自動縫合器で 1.5 mm と 1.8 mm のステイプル高のカートリッジを使用している率が高く、2.0 mm のステイプル高を使用している症例はなかった。また、直腸壁厚が有意に厚く、直腸壁厚/ステイプル高の比が有意に高かった。2 mm のステイプル高のカートリッジを使用した症例での縫合不全発生が 0 であったため、多変量解析は行わなかった。

また、直腸壁厚と臨床病理学的事項の関連について調査した (表 6)。直腸壁厚は、術前治療 (放射線化学療法、化学療法) を受けた症例、深達度 T3 以上の症例で有意に高かった (表 2)。

表 3 に縫合不全を呈した 8 症例の詳細について提示する。7 例は男性で、2 例が術前治療を行われていた。1 例は内視鏡治療後の追加切除症例であったが、他 7 例は進行癌症例であった。6 例は術後 7 日以内に縫合不全が発生していた。

表 1. Risk factors for development of an anastomotic leak

Variable	Anastomotic Leak (+) (n=8)	Anastomotic Leak (-) (n=191)	P value
Age, years ^a	65 (51-73)	64 (35-88)	0.74
Gender: Female/Male	1/7	63/128	0.44
Body mass index, kg/m ² ^a	24.5 (20-27.2)	23 (14.8-34.7)	0.65
ASA-PS, n (%)			0.63
1	1 (12.5)	57 (29.8)	
2	7 (87.5)	124 (64.9)	
3	0 (0)	10 (5.2)	
Diabetes mellitus, n (%)	2 (25)	29 (15.2)	0.36
Tumor distance from anal verge, cm ^a	8 (5-10)	8 (4-16)	0.44
Preoperative treatment, n (%)	2 (25)	37 (19.4)	0.66
Operative time, min ^a	274 (210-480)	280 (161-732)	0.98
Estimated blood loss, ml ^a	5 (0-300)	0 (0-210)	0.40
Robot-assisted surgery, n (%)	0 (0)	19 (9.9)	1
Preservation of left colic artery, n (%)	6 (75)	87 (45.5)	0.15
Splenic flexure takedown	0 (0)	3 (1.6)	1
Lateral lymph node dissection, n (%)	0 (0)	13 (6.8)	1
Diverting ostomy, n (%)	3 (37.5)	74 (38.7)	1
Tumor size, mm ^a	38 (0-95)	28 (0-105)	0.38
T stage, n (%)			0.14
T0, 1, 2	2 (25)	109 (57.1)	
T3, 4	6 (75)	82 (42.9)	
TNM Stage, n (%)			0.46
0, I, II	4 (50)	125 (65.4)	
III, IV	4 (50)	66 (34.6)	
Thickness of rectal wall, mm ^a	6.7 (4.1-7.5)	5.1 (2.2-9.5)	<0.05
Linear stapler, n (%)			<0.05
staple height: 1.5 mm	2 (25)	33 (17.3)	
staple height: 1.8 mm	6 (75)	83 (43.5)	
staple height: 2 mm	0 (0)	75 (39.3)	
Thickness of rectal wall/ staple height of LS ^a	3.9 (2.3-4.3)	2.8 (1.2-6.1)	<0.05
Number of linear stapler firings, n (%)			0.14
1	3 (37.5)	125 (65.4)	
≥2	5 (62.5)	66 (34.6)	
Circular stapler diameter, n (%)			0.08
25 mm	1 (12.5)	87 (45.5)	
28/29 mm	7 (87.5)	104 (54.5)	

Type of Circular stapler			1
PROXIMATE® ILS ^b	8 (4.1)	188 (95.9)	
EEA™ Circular stapler ^c	0 (0)	3 (100)	

ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification, LS: Linear stapler, ^a Data are expressed as median (range), ^b Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA, ^c Medtronic, Co., Ltd, Minneapolis, MN, USA

表 2. Clinical variables and rectal wall thickness

Variable	n	Rectal wall thickness, mm ^a	P value
Age, years			0.94
<65	104	5.1 (2.6-9.5)	
≥65	95	5.2 (2.2-8.9)	
Gender			0.80
Female	64	5.1 (2.6-8.1)	
Male	135	5.2 (2.2-9.5)	
Body mass index, kg/m ²			0.93
<25	129	5.1 (2.6-9.2)	
≥25	70	5.4 (2.2-9.5)	
Diabetes mellitus			0.53
Yes	31	5.1 (2.9-7.8)	
No	168	5.2 (2.2-9.5)	
Neoadjuvant treatment (Chemoradiotherapy or Chemotherapy)			<0.05
Yes	39	6.0 (2.9-9.5)	
No	160	5.0 (2.2-9.2)	
Tumor size, mm			0.53
<30	104	5.2 (2.6-9.5)	
≥30	95	5.2 (2.2-8.9)	
T stage			<0.05
T0, 1, 2	111	5.0 (2.2-9.2)	
T3, 4	88	5.4 (3.1-9.5)	

^a Data are expressed as median (range)

表 3. Characteristics of patients with an anastomotic leak

Number	Age/ Gender	NT	Diverting ostomy	Tumor size (mm) / Stage	Thickness of rectal wall (mm)	Staple Cartridge (mm)	Number of firings	Diameter of CS (mm)	Day Leak Diagnosed	Clavien classific (Grade)
1	60/ M	No	Yes	0 / I	6.5	1.5	2	29	2	II
2	71/ M	No	No	28 / IIA	6.1	1.5	1	29	6	IIIb
3	71/ M	Yes	Yes	16 / IIIB	7.1	1.8	1	29	12	IIIa
4	69/ M	No	No	95 / IVB	5.7	1.8	2	29	7	IIIb
5	51/ F	No	No	48 / IIIB	7.5	1.8	1	29	4	II
6	55/ M	No	No	55 / IIA	4.1	1.8	2	29	6	IIIb
7	57/ M	Yes	Yes	50 / IIA	7.1	1.8	4	25	2	II
8	73/ M	No	No	20 / IIIB	6.9	1.8	2	29	9	II

NT: Neoadjuvant treatment, CS: Circular stapler

3-4. 小括

縫合不全が発生した群では、縫合不全が発生しなかった群と比較し、直腸切除時の自動縫合器で 1.5 mm と 1.8 mm のステイプル高のカートリッジを使用している率が高く、2.0 mm のステイプル高を使用している症例はなかった。また、直腸壁厚が有意に厚く、直腸壁厚/ステイプル高の比が有意に高かった。よって直腸壁厚に対して低いステイプル高の選択は、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生に関連していることが示唆され、「腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することは、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子となる」という仮説が検証された。

本臨床研究の内容は Asian Journal of Surgery 誌に掲載された (Naoi D, Horie H, Sadatomo A, Koinuma K, Ota G, Oshiro K, Tahara M, Mori K, Ito H, Inoue Y, Homma Y, Mimura T, Lefor AK, Sata N. The effect of staple height and rectal wall thickness on anastomotic leak development after laparoscopic low anterior resection. Asian J Surg. 2022 Oct 7: S1015-9584(22)01352-5. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.09.093. Online ahead of print.)。

第4章 考察

本研究の動物実験では、まず 2 つのステイプル高を使用して完全粘膜縫合モデルと、不完全粘膜縫合モデルを作成、縫合後の耐圧力を測定し、粘膜縫合の完成度が、術後縫合ラインにどのように影響するのかを評価した。Thompson らは(25)、腸管壁厚に対して低いステイプル高は、粘膜縫合が不完全となりやすく、縫合部の耐圧力が低下すると報告しているが、採取臓器を用いた実験であり、生きた腸管で同様の結果が再現できるのか、縫合後の治癒過程で縫合ラインがどのように変化するのか、治癒過程で耐圧力に変化がみられるのかについては検討されていない。本研究において、粘膜縫合モデル作成と Day0（縫合直後）耐圧実験では、Thompson らの報告と同様に、腸管壁厚に対して低いステイプル高では、粘膜縫合を含めた完全な縫合ラインが作成できず粘膜の離開が認められ、縫合ラインの耐圧力も低くなる結果が得られた。一方、治癒過程を経た後の耐圧力を検証するために行った Day2、Day7 耐圧実験においては、不完全粘膜縫合モデルも、完全粘膜縫合モデルと同等の耐圧力が認められた。そのため、粘膜縫合の完成度は、縫合直後から縫合ラインが組織治癒を得るまでの耐圧力に影響していると考えられた。

粘膜縫合モデル作成実験において、ブタ回腸の腸管壁厚(1.1mm)に対してステイプル高の低い 0.75 mmのカートリッジを使用した場合、すべての縫合で粘膜離開が認められた。また、縫合ラインの組織評価において、Day0 実験（吻合直後）の不完全粘膜縫合モデルの縫合ラインは、完全粘膜縫合モデルより筋層や漿膜下層がやや圧縮されてはいるが、組織の連続性は保たれ、挫滅変性も認めなかった。筋層や漿膜下層組織へのいくらかの機械的なダメージはうかがわれるが、縫合ラインにおける粘膜層の離開が、縫合ラインの完成度を損ない、縫合ラインの耐圧力に強く影響していると考えられた。そのため、完全な粘膜縫合を伴う縫合

ラインの完全性を最大限とするためには、腸管壁厚に対して適切なステイプル高を選択する必要があると考えられた。

動物実験において特筆すべきもう一つの所見は、不完全粘膜縫合モデルは術後経過した後も耐圧力が低下していると予想されていたが、Day2、Day7 耐圧実験で、不粘膜完全縫合モデルと完全粘膜縫合モデルにおいて縫合ラインの耐圧力が同等であったという結果である。Penninckx らは(31)、自動吻合器で作成された吻合部の bursting pressure が術後 1 日目に約 60mmHg であったのが術後 7 日目には約 250mmHg へ徐々に上昇したことを犬の結腸を用いた実験で報告している。また、彼らの組織学的所見からの検討では、術後 24 時間で漿膜面の連続性が部分的に認められ、術後 4 日目には粘膜面の治癒は不完全であるのとは対照的に、漿膜面の連続性は完全となっていると報告している。Graffner らは(32, 33)、ブタの実験において自動縫合器で作成された吻合部は、術後 1 週間で腸管自体よりもその強度が強くなると報告している。これまで完全粘膜縫合モデルと不完全粘膜縫合モデルで、縫合ラインの術後経過した後の耐圧力と組織学的所見を調査した報告はみられない。本研究では、両モデルにおいて、Day2 実験の組織学的所見で縫合ラインはすでに漿膜下組織に覆われ、術後 7 日目には漿膜下組織の肥厚が認められた。この縫合ラインの漿膜面での治癒過程が、術後経過した後の縫合ラインの耐圧力が同等になったことへ影響したと考えられる。先行報告や本研究はいずれも動物実験を基にした結果であり、この縫合ラインの治癒過程が人間の腸管縫合部における治癒過程に完全に外挿できるわけではないが、縫合ラインにおいて漿膜縫合が完全になされ、創傷治癒の環境に問題がなければ、粘膜縫合が完全でなくとも治癒過程を経て縫合ラインの耐圧力が高くなることが考えられる。つまり、完全な粘膜縫合を伴う縫合ラインの完全性を最大限にすることは、縫合ラインが治癒過程を経てより高い耐圧力を獲得できるまでの、術後早期の縫合不全の発生を予防するために非常に重要であること

が示唆された。

続いて、臨床研究では、「腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することはダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子である」という仮説に対し、低位前方切除手術症例について、使用されている直腸切離時の自動縫合器のカートリッジのステイプル高を含めた臨床データを収集し、後方視的に検討を行った。低位前方切除手術の腸管吻合では、自動縫合器による腫瘍肛門側の切離と、自動吻合器による口側腸管と肛門側直腸の吻合を行うダブルステイプリング法が一般的に行われる。自動縫合器で作られる直腸切離ラインの完全性が損なわれていると、自動吻合器で吻合した際の交差部や、切離ラインの端の部分（図8）において、腸管内圧に対する耐圧力が低くなり縫合不全が発生しやすいと推測される。本研究では、縫合不全発症群において直腸壁厚に対する自動縫合器のステイプル高の比が縫合不全非発症群よりも統計学的有意に高かった。よって腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することはダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子であるという仮説が検証された。

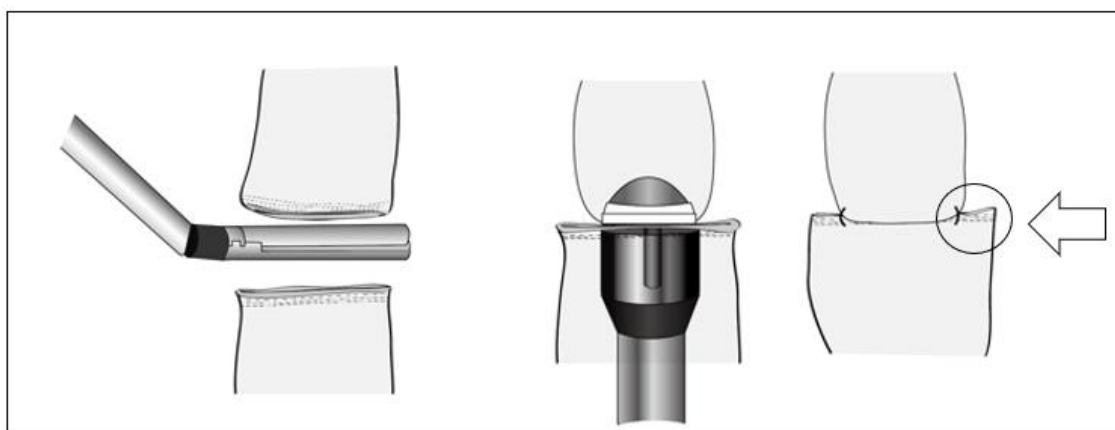


図8 自動吻合器で吻合した際の交差部や、切離ラインの端の部分

今回検討した症例全体の縫合不全率は 4%であり、これは日本の National Clinical Database からの報告にある 10.2%の縫合不全率(12)と比べても低く、当科での腹腔鏡下直腸手術における技術的な問題はなかったと考えられる。その中で、縫合不全がみられた 8 例中 6 例で、術後 7 日以内の術後早期に縫合不全が発生していた。Baker らは(34)、肥満手術における縫合不全の多くは術後 2 日以内に発生し、それらはデバイスと組織間の問題であったと報告している。つまり、自動縫合器を使用した縫合部において、縫合ラインの完成度が低ければ、術後早期の腸管内圧上昇に耐えられず縫合不全が発生すると推測される。実際の人間における腸管内圧については不明の点が多いが、直腸内圧に関していくつかの報告がみられる。Adame らは(35)、左側臥位での直腸内圧は 11 (8-14)mmHg で、腹圧をかけると 41 (37-45)mmHg へ上昇すると報告している。Lee らは(36)、トイレで腹圧をかけると直腸内圧は 105.5mmHg と、ベッドで横になった状態 (42.3mmHg) よりも高くなると報告している。つまり、術後患者がベッドから離床し、トイレへと移動する中で縫合ラインへかかる腸管内圧は高まっていく。つまり、術後離床に伴う直腸内圧の上昇は、低位前方切除術の縫合不全のリスクになると考えられる。また、術後早期の直腸内圧上昇を防ぎ、縫合不全のリスクを下げられる直腸手術後の経肛門減圧チューブの有用性の報告からも、術後早期の直腸内圧上昇と縫合不全の関連性が支持される(9-11)。先述した動物実験からも、完全な粘膜縫合を伴う縫合ラインの完全性を最大限にすることが、縫合ラインが治癒過程を経てより高い耐圧力を獲得できるまでの術後早期の縫合不全の発生予防に重要であると推測された。つまり、術後早期の直腸内圧上昇に対して、縫合ラインが十分な耐圧力を保持するためには、腸管壁厚に対するステイプル高の選択が非常に重要であると考えられる。

今回行った臨床研究は後ろ向き研究であるため、結果の解釈についてはいくつかの制限がある。まず、直腸壁厚については、ホルマリン固定後の標本におけ

る計測であり、直腸を切離する前の壁厚とは異なるが、参考値として重要な情報と考えられる。また、ダブルステイプリング法による腸管吻合後の縫合不全発生に自動吻合器が影響する可能性もあり、その検討が不十分であった。自動吻合器のサイズでは有意差を認めなかったこと、当科で低位前方切除術に使用している 2 種類の自動吻合器のステイプル高は機器の種類によって違いがほぼないことから (PROXIMATE ILS (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA) のステイプル高は 1.5-2.2mm で、通常約 2mm となるように調節して吻合している。EEATM Circular stapler (Medtronic, Co., Ltd, Minneapolis, MN, USA) のステイプル高は 2 mm。)、本研究ではダブルステイプリング法における直腸切離に用いる自動縫合器のステイプル高に着目した。そして、直腸壁厚と自動縫合器のステイプル高との比が縫合不全の発生した症例で有意に高いという結果から、直腸壁厚に対してステイプル高が低く適切でないと縫合不全が発生しやすいということが示唆された。超音波検査や超音波内視鏡、CT 検査などを使用して測定された報告によると、正常な圧縮されていない小腸壁厚は約 1-2 mm、結直腸は約 3 mm で、浮腫、炎症、腫瘍などによってより厚くなりうるとされる (37-39)。本研究においても、術前治療 (放射線化学療法や化学療法) や深達度 T3、T4 の進行癌症例で直腸壁厚が有意に厚いという結果が見られた。そのため、縫合ラインの完全性を最大限とするために、術前治療や進行癌による影響で腸管壁厚が増していることが予想される際はより高いステイプル高を選択する必要がある。

本研究により腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することが直腸癌術後の縫合不全発症の新たなリスク因子として抽出された。よって手術中に直腸壁厚を計測し、計測値に応じた適切なステイプル高のカートリッジを選択し直腸を切離することができれば、さらなる縫合不全率の低下が認められると考えられる。しかし現在手術中に直腸壁厚を計測し、壁厚に応じたステイプル高で切離できるような縫合器は存在しない。今後そのような機器の開発が望まれる。

第5章 おわりに

「腸管壁厚に対して低いステイプル高を選択することは、粘膜縫合が不完全となり、縫合部の耐圧力低下を招くことにより、ダブルステイプリング法後の縫合不全発生におけるリスク因子となる」という仮説が動物実験と臨床研究の結果より検証された。完全な粘膜縫合を伴う縫合ラインの完成度は、縫合後早期の縫合ラインの耐圧力に関連していると考えられる。腸管壁厚に対して適切なステイプル高を選択することが、完全な粘膜縫合を伴う縫合ラインの完全性をより確かなものとし、術後早期の縫合不全を予防するために非常に重要である。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導を頂いた自治医科大学消化器一般移植外科部門、堀江久永教授、味村俊樹教授、佐田尚宏教授に深く感謝いたします。

動物実験を行うにあたり、ご指導を頂いた自治医科大学動物実験センター、菱川修二先生とスタッフの方々に深く感謝いたします。

組織学的評価においてご指導を頂いた自治医科大学統合病理学部門、福嶋敬宜教授に深く感謝いたします。

統計解析でご指導頂いた医学情報センター、三重野牧子先生に深く感謝いたします。

最後に、研究の計画・遂行にあたり様々なお助言、研究の支援を頂いた自治医科大学消化器一般移植外科学教室の皆様に心より御礼申し上げます。

引用文献

1. Yamamoto S, Ito M, Okuda J, Fujii S, Yamaguchi S, Yoshimura K, Sugihara K, Watanabe M. Laparoscopic surgery for stage 0/I rectal carcinoma: short-term outcomes of a single-arm phase II trial. *Ann Surg.* 258:283-8, 2013
2. Yamamoto S, Inomata M, Katayama H, Mizusawa J, Etoh T, Konishi F, Sugihara K, Watanabe M, Moriya Y, Kitano S. Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Ann Surg.* 260:23-30, 2014
3. Inomata M, Shiroshita H, Uchida H, Bandoh T, Akira S, Yamaguchi S, Kurokawa Y, Seki Y, Eguchi S, Wada N, Takiguchi S, Ieiri S, Endo S, Iwazaki M, Sato Y, Tamaki Y, Kitamura K, Tabata M, Kanayama H, Mimata H, Hasegawa T, Takahashi H, Onishi K, Uemura T, Hashizume M, Matsumoto S, Kitano S, Watanabe M. Current status of endoscopic surgery in Japan: The 14th National Survey of Endoscopic Surgery by the Japan Society for Endoscopic Surgery. *Asian J Endosc Surg.* 13:7-18, 2020
4. Merkel S, Wang WY, Schmidt O, Dworak O, Wittekind C, Hohenberger W, Hermanek P. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis.* 3:154-60, 2001
5. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg.* 90:1261-6, 2003
6. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 88:400-4, 2001

7. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Renewed assessment of the stapled anastomosis with the increasing role of laparoscopic colectomy for colon cancer. *Surg Endosc.* 29:2675-82, 2015
8. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; doi: 10.1002/14651858.CD004320.pub3.
9. Matsuda M, Tsuruta M, Hasegawa H, Okabayashi K, Kondo T, Shimada T, Yahagi M, Yoshikawa Y, Kitagawa Y. Transanal drainage tube placement to prevent anastomotic leakage following colorectal cancer surgery with double stapling reconstruction. *Surg Today.* 46:613-20, 2016
10. Nishigori H, Ito M, Nishizawa Y. A novel transanal tube designed to prevent anastomotic leakage after rectal cancer surgery: the WING DRAIN. *Surg Today.* 47:513-20, 2017
11. Chen H, Cai HK, Tang YH. An updated meta-analysis of transanal drainage tube for prevention of anastomotic leak in anterior resection for rectal cancer. *Surg Oncol.* 27:333-340, 2018
12. Matsubara N, Miyata H, Gotoh M, Tomita N, Baba H, Kimura W, Nakagoe T, Simada M, Kitagawa Y, Sugihara K, Mori M. Mortality after common rectal surgery in Japan: a study on low anterior resection from a newly established nationwide largescale clinical database. *Dis Colon Rectum.* 57:1075–81, 2014
13. Morse BC, Simpson JP, Jones YR, Johnson BL, Knott BM, Kotrady JA. Determination of independent predictive factors for anastomotic leak: analysis of 682 intestinal anastomoses. *Am J Surg.* 206:950-6, 2013
14. Rutegard M, Rutegard J. Anastomotic leakage in rectal cancer surgery: The role of blood perfusion. *World J Gastrointest Surg.* 7:289-92, 2015

15. Watanabe J, Ishibe A, Suwa Y, Suwa H, Ota M, Kunisaki C, Endo I. Indocyanine green fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a propensity score-matched cohort study. *Surg Endosc.* 34:202-8, 2020
16. Shada AL, Rosenberger LH, Mentrikoski MJ, Silva MA, Feldman SH, Kleiner DE. Endoluminal negative-pressure therapy for preventing rectal anastomotic leaks: a pilot study in a pig model. *Surg Infect (Larchmt).* 15:123-30, 2014
17. Tanaka K, Okuda J, Yamamoto S, Ito M, Sakamoto K, Kokuba Y, Yoshimura K, Watanabe M. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery with the double stapling technique for stage 0/I rectal carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, single-arm phase II trial. *Surg Today.* 47:1215-22, 2017
18. Shiomi A, Ito M, Maeda K, Kinugasa Y, Ota M, Yamaue H, Shiozawa M, Horie H, Kuriu Y, Saito N. Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. *J Am Coll Surg.* 220:186–94, 2015
19. Hamabe A, Ito M, Nishigori H, Nishizawa Y, Sasaki T. Preventive effect of diverting stoma on anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double stapling technique reconstruction applied based on risk stratification. *Asian J Endosc Surg.* 11:220–6, 2018
20. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 22:15-23, 2018
21. Du CZ, Fan ZH, Yang YF, Yuan P, Gu J. Value of intra-operative Doppler sonographic measurements in predicting post-operative anastomotic leakage in rectal cancer: a prospective pilot study. *Chin Med J (Engl).* 132:2168-76, 2019

22. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis.* 23:703-7, 2008
23. Kim JS, Cho SY, Min BS, Kim NK. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporeal colorectal anastomosis with a double stapling technique. *J Am Coll Surg.* 209:694-701, 2009
24. Chekan E, Whelan RL. Surgical stapling device-tissue interactions: what surgeons need to know to improve patient outcomes. *Med Devices (Auckl).* 7:305-18, 2014
25. Thompson SE, Young MT, Lewis MT, Boronyak SM, Clymer JW, Fegelman EJ, Nagle DA. Initial Assessment of Mucosal Capture and Leak Pressure After Gastrointestinal Stapling in a Porcine Model. *Obes Surg.* 28:3446-53, 2018
26. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48:452-8, 2013
27. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of the malignant tumours. 8th ed. Chichester: Wiley; 2017.
28. Mori T, Kimura T, Kitajima M. Skill accreditation system for laparoscopic gastroenterologic surgeons in Japan. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 19:18–23, 2010
29. Horie H, Koinuma K, Ito H, Sadatomo A, Naoi D, Kono Y, Inoue Y, Morimoto M, Tahara M, Lefor AK, Sata N, Sasaki T, Sugimoto H. Utility of preoperative 3-D simulation of laparoscopic lateral pelvic lymph node dissection for advanced rectal cancer: Surgical outcomes of 10 initial cases. *Asian J Endosc Surg.* 11: 355-61, 2018
30. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 240:205–13, 2004

31. Penninckx FM, Kerremans RP, Geboes KJ. The healing of single- and double-row stapled circular anastomoses. *Dis Colon Rectum*. 27:714-9, 1984
32. Graffner H, Andersson L, Löwenhielm P, Walther B. The healing process of anastomoses of the colon. A comparative study using single, double-layer or stapled anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 27:767-71, 1984
33. Graffner H, Löwenhielm P, Walther B. The healing process in high and low anterior resection of the rectum. A comparative study in the pig, using stapling devices. *Dis Colon Rectum*. 27:772-4, 1984
34. Baker RS, Foote J, Kemmeter P, Brady R, Vroegop T, Serveld M. The science of stapling and leaks. *Obes Surg*. 14:1290-8, 2004
35. Coss-Adame E, Rao SS, Valestin J, Ali-Azamar A, Remes-Troche JM. Accuracy and Reproducibility of High-definition Anorectal Manometry and Pressure Topography Analyses in Healthy Subjects. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 13:1143-50, 2015
36. Lee YY, Erdogan A, Yu S, Dewitt A, Rao SSC. Anorectal Manometry in Defecatory Disorders: A Comparative Analysis of High-resolution Pressure Topography and Waveform Manometry. *J Neurogastroenterol Motil*. 24:460-8, 2018
37. Nylund K, Hausken T, Ødegaard S, Eide GE, Gilja OH. Gastrointestinal wall thickness measured with transabdominal ultrasonography and its relationship to demographic factors in healthy subjects. *Ultraschall Med*. 33: E225-32, 2012
38. Higaki S, Nohara H, Saitoh Y, Akazawa A, Yanai H, Yoshida T, Okita K. Increased rectal wall thickness may predict relapse in ulcerative colitis: a pilot follow-up study by ultrasonographic colonoscopy. *Endoscopy*. 34:212-9, 2002
39. Macari M, Balthazar EJ. CT of bowel wall thickening: significance and pitfalls of interpretation. *Am J Roentgenol*. 176:1105–16, 2001